



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

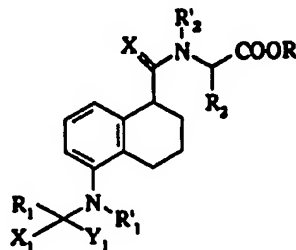
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 323/25, 323/59, A61K 31/22, 31/195	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/22278
		(43) Date de publication internationale: 25 juillet 1996 (25.07.96)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00067</p> <p>(22) Date de dépôt international: 16 janvier 1996 (16.01.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/00494 18 janvier 1995 (18.01.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BAUDOIN, Bernard [FR/FR]; 3, rue Anatole-France, F-92370 Chaville (FR). BURNS, Christopher [US/US]; Unit 49, 138 Montrose Avenue, Rosemont, PA 19010 (US). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). LEBRUN, Alain [FR/FR]; 6, rue Henri-Claron, F-91270 Vigneux (FR).</p> <p>(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: NOVEL FARNESYL TRANSFERASE INHIBITORS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX INHIBITEURS DE FARNESYL TRANSFERASE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

Novel farnesyl transferase inhibitors of general formula (I), preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same. In general formula (I), R₁ is Y-S-A₁ (where Y is a hydrogen atom, an amino acid residue, a fatty acid residue, or an alkyl or alkoxy-carbonyl radical, and A₁ is a C₁₋₄ alkylene radical optionally α-substituted in the >C(X₁)(Y₁) grouping by an amino, alkylamino, alkanoylamino or alkoxy-carbonylamino radical wherein the alkyl or alkanoyl portion contains 1-6 carbon atoms; each of X₁ and Y₁ is a hydrogen atom or X₁ and Y₁, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a >C=O grouping; R'₁ is hydrogen or a C₁₋₆ alkyl radical; X is an oxygen or sulphur atom; R₂ is a C₁₋₆ alkyl, alkenyl or alkynyl radical optionally substituted by hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, alkylsulphinyl or alkylsulphonyl, with the proviso that when R₂ is an alkyl radical substituted by a hydroxy radical, then R₂ and the α carboxy radical can form a lactone; R'₂ is hydrogen or a C₁₋₆ alkyl radical; and R is a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl radical or an optionally substituted phenyl radical. Said novel products have anticancer properties.



(I)

(57) Abrégé

Nouveaux inhibiteurs de farnésyl transférase de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), R₁ représente Y-S-A₁-(Y = atome d'hydrogène, reste d'acide gras, radical alkyle ou alcoxycarbonyl, et A₁ = radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué en α du groupement ≥C(X₁)(Y₁) par un radical amino, alkylamino, alkanoylamino, alcoxycarbonylamino dont la partie alkyle ou alkanoyl contient 1 à 6 atomes de carbone, X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O, R'₁ représente hydrogène ou un radical alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R₂ représente un radical alkyle, alcényle ou alcynyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, alkylsulfinyle ou alkylsufonyle, étant entendu que, lorsque R₂ représente un radical alkyle substitué par un radical hydroxy, R₂ peut former avec le radical carboxy en α une lactone, R'₂ représente hydrogène ou un radical alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, et R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle éventuellement substitué ou un radical phényle éventuellement substitué. Ces nouveaux produits présentent des propriétés anticancéreuses.

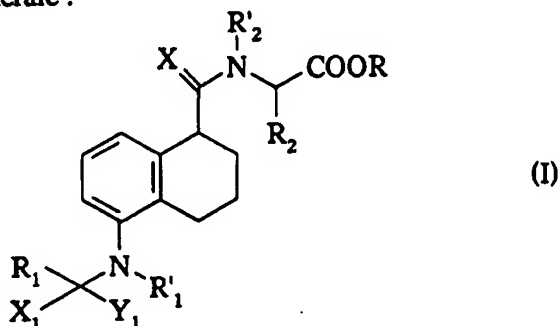
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

**NOUVEAUX INHIBITEURS DE FARNESYL TRANSFERASE. LEUR
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES
QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux inhibiteurs de farnésyl transfé-
rase de formule générale :



éventuellement leurs sels, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

L'inhibition de la farnésyl transférase et, par conséquent, de la farnésylation de la protéine Ras, bloque la capacité de la protéine Ras mutée à transformer les cellules normales en cellules cancéreuses.

La séquence C-terminale du gène Ras contient le motif "CAAX" ou "Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa" dans lequel Aaa représente un aminoacide aliphatique et Xaa représente un aminoacide quelconque.

Il est connu que des tétrapeptides avec une séquence CAAX peuvent inhiber la farnésylation de la protéine Ras. Par exemple, dans la demande PCT WO 91/16340 et dans la demande EP 0 461 869 ont été décrits des peptides inhibiteurs de la farnésyl transférase Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa qui sont particulièrement représentés par les peptides Cys-Val-Leu-Ser, Cys-Val-Ile-Met et Cys-Val-Val-Met qui manifestent leur activité inhibitrice à des concentrations voisines de 10⁻⁶ ou de 10⁻⁷M.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les peptides de formule générale (I) manifestent leur activité inhibitrice (IC₅₀) à des concentrations de l'ordre de 10⁻⁸ ou de 10⁻⁹M.

Dans la formule générale (I),

R₁ représente un radical de formule générale Y-S-A₁- dans lequel Y représente un atome d'hydrogène, ou un reste d'acide gras ou un radical alkyle ou alkoxy-carbonyle, et A₁ représente un radical alcoylène droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué en α du groupement

$>C(X_1)(Y_1)$ par un radical amino, alkylamino, alkanoylamino, alkoxy-carbonylamino dont la partie alkyle ou alkanoyle droite ou ramifiée contient 1 à 6 atomes de carbone, X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$,

- 5 R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

- R_2 représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, alkoxy contenant
10 1 à 4 atomes de carbone, mercapto, alkylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfinyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alkylsulfonyl contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que, lorsque R_2 représente un radical alkyle substitué par un radical hydroxy, R_2 peut former avec le radical carboxy en α une lactone,

- 15 R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, et

- R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfinyle contenant 1 à 4
20 atomes de carbone, alkylsulfonyl contenant 1 à 4 atomes de carbone, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyl, phénylsulfonyl, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoyloxy,
25 alcoylthio ou alcanoyle.

Plus particulièrement,

- R_1 représente un radical de formule $Y-S-A_1-$ dans lequel Y représente un atome d'hydrogène ou un reste lysine ou un reste d'acide gras contenant jusqu'à 20 atomes de carbone et A_1 représente un radical éthylène ou propylène éventuellement substitué
30 par un radical amino,

X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$,

R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

X représente un atome d'oxygène,

R₂ représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, méthoxy, mercapto, méthylthio, méthylsulfinyle ou méthylsulfonyle,

R'₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et

- 5 R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical alcoxy, ou un radical phényle.

Plus particulièrement encore,

- 10 R₁ représente un radical de formule Y-S-A₁- dans lequel Y représente un atome d'hydrogène et A₁ représente un radical éthylène ou propylène éventuellement substitué par un radical amino,

X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O,

R'₁ représente un atome d'hydrogène,

X représente un atome d'oxygène,

- 15 R₂ représente un radical méthyle, éthyle, propyle ou butyle éventuellement substitué par un radical hydroxy, méthoxy, mercapto ou méthylthio,

R'₂ représente un atome d'hydrogène, et

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

- 20 Tout particulièrement intéressants sont les produits de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical mercapto-2 éthyle ou amino-1 mercapto-2 éthyle, X₁ et Y₁ représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O, R'₁ représente un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène, R₂ représente un radical n.butyle ou
25 méthylthio-2 éthyle et R'₂ représente un atome d'hydrogène, et R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

- 30 La présente invention concerne également les formes stéréoisomères des produits de formule générale (I). Les restes des aminoacides représentés par R₁C(X₁)(Y₁)(NR'₁) et R'₂CH(NR'₂)CO-OH ont de préférence la configuration des aminoacides naturels.

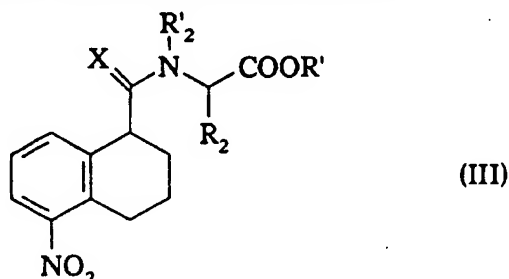
La présente invention concerne également les sels minéraux ou organiques des produits de formule générale (I).

- 35 Les nouveaux produits selon l'invention peuvent être préparés par application des méthodes connues dérivées des méthodes utilisées plus particulièrement en chimie peptidique pour l'assemblage de chaînes.

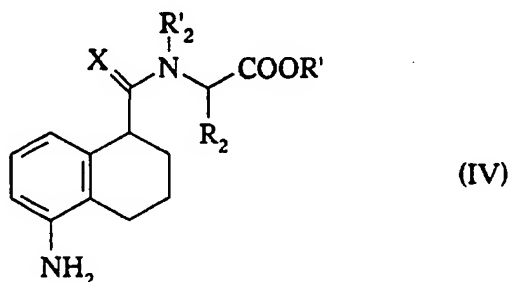
Généralement, les produits de formule générale (I), laquelle X_1 et Y_1 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$ et X représente un atome d'oxygène sont obtenus à partir de l'acide 5-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1-carboxylique sur lequel est condensé un aminoacide de formule générale :



dans laquelle R_2 et R'_2 sont définis comme précédemment et R' représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical phényle, de préférence un radical tert-butyle, en opérant en présence d'un agent de condensation, tel que l'hydroxybenzotriazole et le dicyclohexylcarbodiimide, et d'une base, telle que la triéthylamine, dans un solvant organique, tel que le diméthylformamide, pour donner un produit de formule générale :



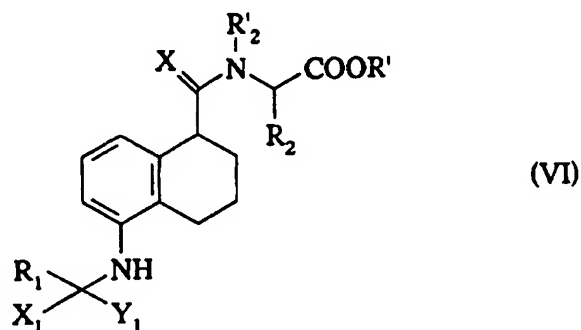
dans laquelle X représente un atome d'oxygène, R_2 , R'_2 et R' sont définis comme précédemment qui est réduit, de préférence au moyen de chlorure stanneux, en produit de formule générale :



dans laquelle X représente un atome d'oxygène, R_2 , R'_2 et R' sont définis comme précédemment, sur lequel est condensé un produit de formule générale :



- dans laquelle R_1 est défini comme précédemment et X_1 et Y_1 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$, étant entendu que les fonctions amino et mercapto portées par R_1 sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs appropriés tel qu'un radical trityle pour la fonction mercapto
- 5 ou un radical tert-butoxycarbonyle pour la fonction amino, en opérant de préférence en présence d'un halogénoformiate d'alcoyle (chloroformiate d'isobutyle) et d'une base organique (N-méthylmorpholine) dans un solvant organique inerte (tétrahydrofurane) pour obtenir un produit de formule générale :



- 10 dans laquelle les symboles X , X_1 , Y_1 , R_1 , R_2 , R'_2 et R' sont définis comme précédemment dont les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène, au moyen d'acide trifluoroacétique en présence d'éthanedithiol, lorsque les groupements protecteurs représentent des radicaux trityle, tert-butoxycarbonyle ou tert-butyle, pour obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle X_1 et Y_1
- 15 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$.

Généralement les produits de formule générale (I) dans laquelle les symboles X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un aldéhyde de formule générale :



- 20 dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, étant entendu que les fonctions amino et mercapto portées par R_1 sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs appropriés tel qu'un radical trityle pour la fonction mercapto ou un radical tert-butoxycarbonyle pour la fonction amino, sur un produit de formule générale (V) en présence d'un agent réducteur tel que le cyanoborohydrure de sodium, le
- 25 borohydrure de sodium, le triacétoxyborohydrure de sodium ou l'hydrogène en présence d'un catalyseur. Généralement la réaction s'effectue dans un solvant organique tel qu'un alcool comme le méthanol éventuellement en association avec un

autre solvant organique tel qu'un éther comme le tétrahydrofuranne. Il est particulièrement avantageux d'opérer en milieu anhydre.

La condensation de l'aldéhyde avec l'amine étant réalisée, les groupements protecteurs sont remplacés par des atomes d'hydrogène par application des techniques habituelles. Ainsi, les groupements protecteurs Boc ou trityle ou tert-butyle peuvent être remplacés par des atomes d'hydrogène au moyen d'acide trifluoroacétique en présence d'éthanedithiol.

Généralement, les produits de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome de soufre peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale (III) dans laquelle X représente un atome d'oxygène par thionation puis en effectuant les étapes de réduction, de condensation ou d'amination réductrice selon le cas et de déprotection décrites précédemment pour la préparation d'un produit de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'oxygène.

Lorsque dans la formule générale (I) le symbole R₂ forme avec la fonction carboxy en α une lactone, le traitement en milieu basique du produit correspondant conduit au produit de formule générale (I) dans laquelle R₂ représente un radical alkyle substitué par un radical hydroxy. Généralement, l'ouverture de la lactone s'effectue dès que le pH devient supérieur à 7. Il est particulièrement avantageux d'opérer en présence d'une base minérale (soude, potasse) en milieu hydro-alcoolique tel qu'un mélange eau-méthanol.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical alcoyle éventuellement substitué ou un radical phényle éventuellement substitué comme indiqué précédemment peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène dans les conditions habituelles d'estérification qui ne touchent pas au reste de la molécule.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène peuvent aussi être obtenus par saponification d'un produit de formule générale (VI) suivi du remplacement des groupements protecteurs portés par R₁ dans les conditions décrites précédemment.

L'acide 5-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1-carboxylique, qui peut être obtenu en mélange avec l'acide 7-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1-carboxylique, peut être préparé selon le procédé décrit par T. NAKAYAMA et coll., Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 (1984).

Les produits de formule générale (I) peuvent être purifiés selon les méthodes habituelles telles que la chromatographie.

Les exemples suivants illustrent la préparation des produits selon l'invention.

EXEMPLE 1

On prépare l'acide 5-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carboxylique selon la méthode de NAKAYAMA, T et coll., Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 1984).

- 5 A une solution de 1,23 g d'acide 5-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carboxylique dans 25 cm³ de chloroforme et 7,5 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 1,24 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de la (L)-méthionine, 0,84 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,9 cm³ de triéthylamine et 1,28 g de dicyclohexyl-carbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 jours à une température
- 10 voisine de 20°C, filtré sur verre fritté, puis lavé par 50 cm³ de chloroforme. La solution organique est lavée 2 fois par 50 cm³ d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (p/v) puis une fois par 50 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10 %, une fois par de l'eau distillé, et enfin par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate
- 15 de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 3,68 g de l'ester méthylique de la N-(5-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl)-(L)-méthionine sous forme d'une huile dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; (CD₃)₂SO d₆ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,55-2.10 (mt, 6H : CH₂CH₂ en 2 et CH₂
- 20 en 3) ; 2,07 (s, 3H : SCH₃) ; 2,56 (mt, 1H : CH en 1) ; 4,45 (mt, 1H : CHCOO) ; 7,35-7,55 et 7,77 (2 mts, respectivement 2H et 1H : H en 6 et H en 7 et H en 8) ; 8,63 et 8,69 (2 d, J = 8,5, 1H : CONH).

- A une solution de 3,68 g d'ester méthylique de la N-(5-nitro-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl)-(L)-méthionine dans 100 cm³ d'éthanol, on
- 25 ajoute 6,32 g de dihydrate de chlorure d'étain (II). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température voisine de 70°C puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après dilution par 100 cm³ d'acétate d'éthyle, le mélange réactionnel est versé sur de la glace puis amené à pH = 7-8 par addition d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5 %. Le mélange obtenu est filtré sur verre fritté
- 30 garni de célite. La phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse est extraite 2 fois par 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 2,49 g d'ester méthylique de la N-(5-amino-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl)-(L)-méthionine sous forme d'une huile dont les
- 35 caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,50-2,10 (mt, 6H : CH_2CH_2 en 2 et CH_3 en 2) ; 2,10 (s, 3H : SCH_3) ; 2,39 et 2,53 (2 mts, 2H chacun : CH_2S et CH_2 en 4) ; 3,66 (mt, 1H : CH en 1) ; 3,69 (s, 3H : CHCOO) ; 4,75 (s large, 2H : NH_2) ; 6,30-6,60 et 6,82 (2 mts, respectivement 2H et 1H : H en 6 et H en 7 et H en 8) ; 8,48 (d, J = 9, 1H : CONH).

A une solution de 1,24 g d'ester méthylique de la N-(5-amino-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl)-(L)-méthionine dans 60 cm^3 de méthanol, on ajoute 3,73 g de S-triphénylméthyl-N-tert-butoxycarbonyl-cystéinal, 0,48 cm^3 d'acide acétique concentré, du tamis moléculaires (3Å) puis 0,52 g de cyanoborohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 jours à une température voisine de 20°C puis filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par du méthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 150 cm^3 d'acétate d'éthyle et lavé par 100 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (p/v), 100 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (p/v), 100 cm^3 d'eau distillé, encore 100 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (p/v), et enfin par 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 5,62 g de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylmercapto-propylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl]-(L)-méthionine sous forme d'un meringue beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 avec quelques gouttes de CD_3COOD d_4 ; δ en ppm ; T = 393 K ; constantes de couplage J en Hz) : 1,38 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,50-2,05 (mt, 6H : CH_2CH_2 en 2 et CH_2 en 3) ; 2,06 (s, 3H : SCH_3) ; 2,05-2,45 et 2,53 (2 mts, respectivement 4H et 2H : 2 CH_2S et CH_2 en 4) ; 2,85-3,05 (mt, 2H : NH_2) ; 3,63 (mt, 1H : CH en 1) ; 3,63 et 3,67 (2 s, 3H : COOCH_3) ; 3,71 (mt, 1H : CHN) ; 4,43 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,30-6,56 et 6,90 (2 mts, respectivement 2H et 1H : H en 6 et H en 7 et H en 8) ; 7,15-7,35 (mt, 15H : aromatiques) ; 8,36 et 8,39 (2 d résiduels, J = 10, 1H : CONH).

A un mélange de 5,45 g de l'ester méthylique de N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylmercapto-propylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl]-(L)-méthionine dans 10 cm^3 d'éthanedithiol, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 110 cm^3 d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis

concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré 3 fois par 25 cm³ d'éther éthylique puis séché sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie liquide à haute performance (phase C18) en éluant avec un mélange acétonitrile-eau contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique. On obtient 0,4 g de trifluoroacétate de l'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl]-(L)-méthionine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; (CD₃)₂SO d₆ avec quelques gouttes de CD₃COOD d₄ ; T = 393°K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,55-2,10 (mt, 6H : CH₂CH₂ en 2 et CH₂ en 3) ; 2,04 (s, 3H : SCH₃) ; 2,30-2,65 et 2,80 (2 mts, respectivement 4H et 2H : 2 CH₂S et CH₂ en 4) ; 3,30 et 3,35-3,50 (respectivement dd, J = 14 et 8 et mt, 1H chacun NCH₂) ; 3,43 (mt, 1H : CHN) ; 3,63 (mt, 1H : CH en 1) ; 3,63 (s, 3H : COOCH₃) ; 4,42 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,40-6,60 et 6,95 (2 mts, respectivement 2H et 1H : H en 6 et H en 7 et H en 8) ; 8,35 et 8,38 (2 d résiduels, J = 8, 1H : CONH).

- analyse élémentaire : C₂₀H₃₁N₃O₃S₂, 1,25 CF₃CO₂H

Calculé % : C = 47,7 ; H = 5,70 ; N = 7,4 ; S = 11,9

Trouvé : 47,8 ; 5,37 ; 7,1 ; 10,6

EXEMPLE 2

A une solution de 1,98 g d'ester méthylique de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylmercapto-propylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl]-(L)-méthionine dans 8,4 cm³ d'eau distillée et 30 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,17 g de lithine monohydratée (LiOH, H₂O). La solution est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans de l'eau distillée. Le pH est amené à 3 par addition d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % p/v. La phase aqueuse est extraite 3 fois par 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 1,92 g de la N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylmercapto-propylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl]-(L)-méthionine sous forme d'une meringue.

A un mélange de 0,5 g de N-[5-(2(R)-tert-butoxycarbonylamino-3-triphénylméthylmercapto-propylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl]-(L)-

méthionine dans 2,5 cm³ de triéthylsilane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 8 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est trituré 3 fois par 25 cm³ d'éther éthylique puis séché sous pression réduite.

- 5 Le résidu est purifié par chromatographie liquide à haute performance (phase C18) en éluant avec un mélange acétonitrile-eau contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique. On obtient 0,094 g de trifluoroacétate de la N-[5-(2(R)-amino-3-mercapto-propylamino) 1,2,3,4-tétrahydro-naphtyl-1(R,S)-carbonyl]-(L)-méthionine sous forme d'une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 -spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; (CD₃)₂SO d₆ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,55-2,10 (mt, 6H : CH₂CH₂ en 2 et CH₂ en 3) ; 2,06 (s, 3H :SCH₃) ; 2,30-2,65 et 2,75-2,30 (2 mts, respectivement 4H et 2H : 2 CH₂S et CH₂ en 4) ; 3,30 et 3,35-3,50 (respectivement dd, J= 14 et 8 et mt, 1H chacun : NCH₂) ; 3,43 (mt, 1H : CHN) ; 3,66 (mt, 1H : CH en 1) ; 4,37 (mt, 1H : CHCOO) ; 6,40-6,60 et 6,95 (2 mts, respectivement 2H et 1H : H en 6 et H en 7 et H en 8) ; 7,95 (s large, 3H : NH₃⁺) ; 8,33 et 8,35 (2 d, J = 9, 1H : CONH).
- 15 - analyse élémentaire : C₁₉H₂₉N₃O₃S₂, 1,33 CF₃CO₂H

Calculé % : C = 46,2 ; H = 5,42 ; N = 7,46 ; S = 11,38 ; F = 13,46

Trouvé : 45,8 ; 5,5 ; 7,47 ; 11,25 ; 13,2

- 20 L'activité inhibitrice de la farnésyltransférase et de la farnésylation de la protéine Ras peut être mise en évidence dans le test suivant :

- L'activité farnésyltransférase est déterminée par la quantité de (³H) farnésyl transférée à partir du (³H) farnésylpyrophosphate [(³H) FPP] sur la protéine p21 H-Ras. Le mélange réactionnel standard est composé, pour un volume final de 60 µl,
- 25 de Tris-HCl 50mM, MgCl₂ 5mM, dithiotréitol 5 mM, octyl-β-D-glucopyranoside 0,2 %, p21 H-ras 200 picomoles, (³H) FPP (à 61000 dpm/picomole) 4,5 picomoles.

- La réaction est initiée par addition d'environ 5 ng de farnésyltransférase humaine purifiée à partir de cultures de cellules THP1. Après incubation pendant 20 minutes à 37°C en plaque de microtitration contenant 96 trous de 1 cm³ par plaque
- 30 (Titer Plate®, Beckman), la réaction est stoppée par addition de 0,4 cm³ de SDS à 0,1 % dans le méthanol à 0°C. Le mélange est ensuite additionné de 0,4 cm³ d'acide trichloroacétique (TCA) à 30 % dans le méthanol. Les plaques sont laissées pendant 1 heure dans la glace. Le contenu précipité est alors retenu sur membrane en fibre de verre Filtermat®, Pharmacia) avec l'unité de filtration (Combi Cell Harvester®,
- 35 Skatron) et rincé avec de l'acide trichloroacétique à 6 % dans l'eau distillée. Les

membranes sont séchées au four à micro-ondes puis imprégnées de scintillant par fusion sous air chaud de Meltilex® (Pharmacia) et enfin comptées en cpm dans un compteur β -Plate® (LKB). Chaque essai est répété 3 fois.

- L'unité d'activité est définie par 1 picomole de (^3H) FPP transférée sur p21
5 H-Ras en 20 minutes.

Les pourcentages d'inhibition sont obtenus par comparaison des essais avec et sans inhibiteur après déduction des blancs, les IC_{50} étant mesurées à partir des inhibitions obtenues avec 9 concentrations différentes en utilisant les logiciels Enzfitter® ou Grafit®.

- 10 L'activité sur cellules peut être déterminée de la manière suivante :

La lignée cellulaire est la lignée THAC (cellules CCL 39 transfectées par Ha-Ras activé) selon K. Seuwen et coll., EMBO J., 7(1) 161-168 (1988). Les cellules sont ensemencées dans des boîtes de Petri de 6 cm de diamètre contenant un milieu DMEM, sérum de veau foetal 5 %, G418 1 %.

- 15 Après 24 heures de culture, le milieu de culture est changé (avec ou sans sérum) et le produit à étudier est ajouté en solution dans le diméthylformamide (DMF), en présence ou en absence de DTT (concentrations finales de 0,5 % en DMF et 0,1mM en DTT). Après 24 heures de culture à 37°C, les cellules sont lysées dans
20 1 cm³ de tampon de lyse (Tris, HCl 20mM, Triton X114 1 %, MgCl_2 5 mM, DTT 7 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4). Les lysats sont clarifiés par centrifugation à 4.000 tours/minute pendant 10 minutes. L'extraction par le Triton X114 permet de séparer la protéine Ras farnésylée de la protéine Ras non farnésylée [C. BORDIER, J. Biol. Chem., 256 (4), 1604-1607 (1981)]. La protéine Ras farnésylée qui est plus hydrophobe se trouve dans la phase détergente tandis que la protéine Ras non farnésylée est
25 dans la phase aqueuse. Les échantillons sont dénaturés par chauffage à 95°C dans du tampon de dénaturation pour électrophorèse et déposées sur un gel de polyacrylamide à 14 %. Lorsque le colorant atteint le bas du gel, les protéines du gel sont transférées sur une membrane PVDF. La protéine Ras est révélée par la technique de Western blot : la membrane est incubée avec un anticorps monoclonal spécifique anti-Ras
30 (pan-Ras Ab3, Oncogène Science) puis avec de la protéine A marquée à ^{125}I . Après autoradiographie, les bandes sont identifiées, découpées et comptées dans un compteur γ . La radioactivité des bandes correspondant à Ras farnésylée et à Ras non farnésylée permet de déterminer le pourcentage d'inhibition de la farnésylation de la protéine Ras.

- 35 Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU I

PRODUIT	Activité inhibitrice IC ₅₀ nM	% d'inhibition sur cellules (THAC)
Exemple 1	15	> 10 (10 µM)
Exemple 2	405	50 (50 µM)

Les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de sels non toxiques et pharmaceutiquement acceptables. Ces sels non toxiques comprennent les sels avec les acides minéraux (acides chlorhydrique, sulfurique, bromhydrique, phosphorique, nitrique) ou avec les acides organiques (acides acétique, propionique, succinique, maléique, hydroxymaléique, benzoïque, fumarique, méthanesulfonique, trifluoroacétique ou oxalique) ou avec les bases minérales (soude, potasse, lithine, chaux) ou organiques (amines tertiaires comme la triéthylamine, la pipéridine, la benzylamine) selon la nature des symboles R₁ et R du produit de formule générale (I).

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou physiologiquement actifs.

Ces compositions peuvent être administrées par voie orale, parentérale ou rectale.

Les compositions pour administration orale comprennent des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale peuvent être utilisées des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops, des élixirs contenant des diluants inertes tel que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions selon l'invention pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive ou des esters
5 organiques injectables par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants et dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants ou par chauffage. Elles peuvent être également préparées sous forme de compositions
10 solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao.

Les compositions selon l'invention sont particulièrement utiles en thérapeu-
15 tique humaine dans le traitement de cancers d'origines diverses.

En thérapeutique humaine, les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et des facteurs propres au sujet à traiter.

Généralement, les doses sont comprises, chez l'homme, entre 0,1 et
20 mg/kg par jour par voie intra-péritonéale.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

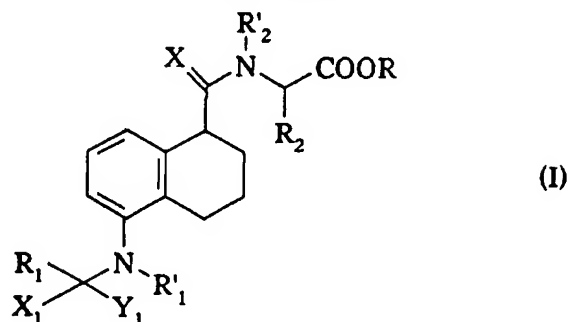
EXEMPLE

On dissout 200 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 100 cm³ de sérum physiologique. La solution obtenue est répartie aseptiquement en ampoules de
25 10 cm³.

Les ampoules sont administrées en injection unique ou en perfusion.

REVENDICATIONS

1 - Nouveaux produits de formule générale :



dans laquelle :

- 5 R_1 représente un radical de formule générale $Y-S-A_1$ - dans lequel Y représente un atome d'hydrogène, ou un reste d'acide gras ou un radical alkyle ou alkoxy-carbonyl, et A_1 représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué en α du groupement $>C(X_1)(Y_1)$ par un radical amino, alkylamino, alkanoylamino, alkoxy-carbonylamino
- 10 dont la partie alkyle ou alkanoyl droite ou ramifiée contient 1 à 6 atomes de carbone, X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$, R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone,
- 15 X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R_2 représente un radical alkyle, alkenyle ou alkynyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, mercapto, alkylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfinyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alkylsulfonyl contenant 1 à 4
- 20 atomes de carbone, étant entendu que, lorsque R_2 représente un radical alkyle substitué par un radical hydroxy, R_2 peut former avec le radical carboxy en α une lactone, R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, et
- 25 R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical alkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfinyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfonyl contenant 1 à 4 atomes de carbone, phényle,

phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyl, phénylsulfonyl, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoyloxy, 5 alcoylthio ou alcanoyle.

2 - Nouveaux produits selon la revendication 1 pour lesquels :

R_1 représente un radical de formule $Y-S-A_1$ - dans lequel Y représente un atome d'hydrogène ou un reste lysine ou un reste d'acide gras contenant jusqu'à 20 atomes de carbone et A_1 représente un radical éthylène ou propylène éventuellement substitué 10 par un radical amino,

X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$,

R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

X représente un atome d'oxygène,

15 R_2 représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy, méthoxy, mercapto, méthylthio, méthylsulfinyle ou méthylsulfonyl,

R'_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de 20 carbone, éventuellement substitué par un radical alcoxy, ou un radical phényle.

3 - Nouveaux produits selon la revendication 1 pour lesquels :

R_1 représente un radical de formule $Y-S-A_1$ - dans lequel Y représente un atome d'hydrogène et A_1 représente un radical éthylène ou propylène éventuellement substitué par un radical amino,

25 X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$,

R'_1 représente un atome d'hydrogène,

X représente un atome d'oxygène,

R_2 représente un radical méthyle, éthyle, propyle ou butyle éventuellement substitué 30 par un radical hydroxy, méthoxy, mercapto ou méthylthio,

R'_2 représente un atome d'hydrogène, et

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

4 - Nouveaux produits selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente un radical mercapto-2 éthyle ou amino-1 mercapto-2 éthyle, X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $>C=O$, R'_1 représente un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène, R_2 représente un radical n.butyle ou méthylthio-2 éthyle et R'_2 représente un atome d'hydrogène, et R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

5 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon l'une des revendications 1 à 4 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou physiologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No
PCT/FR 96/00067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C323/25 C07C323/59 A61K31/22 A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No:
A	WO,A,94 09766 (MERCK & CO) 11 May 1994 see page 6 - page 12	1,5
A	WO,A,94 10138 (MERCK & CO) 11 May 1994 see page 4 - page 10	1,5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 1996

Date of mailing of the international search report

03.05.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9409766	11-05-94	US-A- 5504212	02-04-96
		AU-B- 5455394	24-05-94
		CA-A- 2147240	11-05-94
		EP-A- 0666738	16-08-95

WO-A-9410138	11-05-94	AU-B- 5588294	24-05-94
		CA-A- 2147241	11-05-94
		EP-A- 0666844	16-08-95
		FI-A- 952011	27-04-95
		NO-A- 951649	28-06-95
		PL-A- 308554	21-08-95
		SK-A- 53895	13-09-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 96/00067

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07C323/25 C07C323/59 A61K31/22 A61K31/195

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	W0,A,94 09766 (MERCK & CO) 11 Mai 1994 voir page 6 - page 12	1,5
A	W0,A,94 10138 (MERCK & CO) 11 Mai 1994 voir page 4 - page 10	1,5

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 Avril 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03.05.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 96/00067

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
W0-A-9409766	11-05-94	US-A- 5504212	02-04-96
		AU-B- 5455394	24-05-94
		CA-A- 2147240	11-05-94
		EP-A- 0666738	16-08-95

W0-A-9410138	11-05-94	AU-B- 5588294	24-05-94
		CA-A- 2147241	11-05-94
		EP-A- 0666844	16-08-95
		FI-A- 952011	27-04-95
		NO-A- 951649	28-06-95
		PL-A- 308554	21-08-95
		SK-A- 53895	13-09-95
